

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-52887

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>

C 07 D 401/12  
A 61 K 31/40

識別記号

ACL  
ADZ

庁内整理番号

7451-4C

7475-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)3月7日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 ビリジン化合物

⑯ 特 願 平1-190066

⑰ 出 願 平1(1989)7月20日

⑱ 発 明 者	川 北	武 志	大分県中津市中央町1丁目7番8号
⑱ 発 明 者	佐 野	光 春	福岡県築上郡新吉富村八ツ並276-2
⑱ 発 明 者	池 田	敬 史	大分県中津市大字永添914-2
⑱ 発 明 者	岩 尾	英 治	大分県中津市豊田町12-6
⑱ 発 明 者	芳 賀	慶 一 郎	大分県中津市中央町1丁目10番76号
⑲ 出 願 人	吉富製薬株式会社		大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
⑳ 代 理 人	弁理士 高宮城 勝		

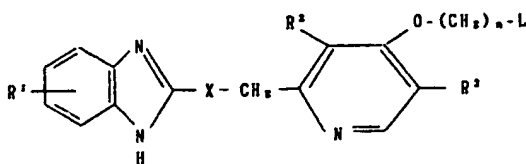
明 細 書

1. 発明の名称

ビリジン化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



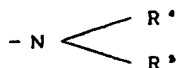
(式中、R¹ は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニルまたはハロアルキルを、

X はS、SOまたはSO₂を、

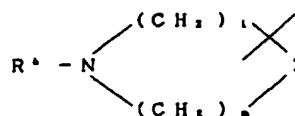
R²、R³ は同一または異なって水素、ハロゲンまたはアルキルを、

n は0または1～8の整数を示し、

L は式：



で表わされる基(ここで、R⁴ はアルキルを、R⁵ はヘテロアリーラルキル、置換ヘテロアリーラルキルを示す。)または式：



で表わされる基(ここで、R⁴ はアラルキル、置換アラルキルを、Z はメチレン、酸素または硫黄を、l、mは同一または異なって0および1～3の整数を示す。)を示す。

により表わされるビリジン化合物またはその製薬上許容しうる塩。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、胃腸細胞保護作用、抗下痢作用およびキャンピロバクター属細菌に対する抗菌作用などを有する新規なビリジン化合物に関する。

## 〔従来の技術〕

近年、抗潰瘍剤として開発が進められているもののなかで、特公昭60-34956号公報に開示された5-メトキシ-2-〔〔(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチル)スルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール(一般名をオソブラゾールという)の臨床上的有用性が確認されている。

その後、多数の化合物が報告されてきており、たとえば、特開平1-6270号、同1-79177号および国際公開WO89/00566号の各明細書には、胃酸分泌抑制作用等を有し、抗潰瘍剤として有用な化合物が開示されている。

## 〔発明が解決しようとする課題〕

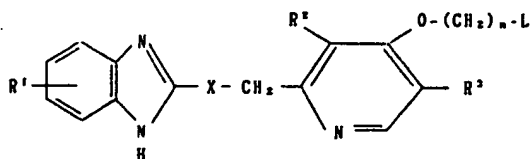
グラム陰性の微好気性細菌であるキャンピロバクター(Campylobacter)属細菌は、家畜に下痢や流産などを起こす菌として発見された。ヒトにおいては細菌性腸炎を起こすものとしてCampylobacter jejuni, Campylobacter coliなどが知られている。

ター・ピロリーなどの細菌に対する抗菌作用も有する薬剤の開発が望まれる。

## 〔課題を解決するための手段〕

上記課題を解決するために、本発明者らは種々研究を重ねてきたところ、抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用のみならず、キャンピロバクター・ピロリー等の細菌に対して優れた抗菌作用を有する化合物を見出して、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は一般式



(I)

〔式中、R¹は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニルまたはハロアルキルを、

XはS、SOまたはSO₂を、

一方、1983年にWarrenとMarshallにより、胃炎とCampylobacter pylori(キャンピロバクター・ピロリー)感染との関連が報告されて以来、多くの研究、報告がなされてきている。事実、慢性胃炎および胃・十二指腸潰瘍に合併する前庭部胃炎組織からキャンピロバクター・ピロリーが高頻度に出されている。

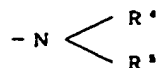
現在のところ、上記病変とキャンピロバクター・ピロリーによる感染との関連が明らかにされてはいないが、本菌の排除を目的に塩酸パカンビシリン、オフロキサシンなどの抗生物質を患者に投与することが試みられている。しかしながら、塩酸パカンビシリン投与での除菌効果は50%であり、また本菌はオフロキサシンに対する耐性を獲得しやすいといわれているように、未だ十分な効果を上げるに至っていない。

このような事実から、胃・十二指腸潰瘍およびそれに合併する胃炎等の治療薬として、抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用のほかに、キャンピロバク

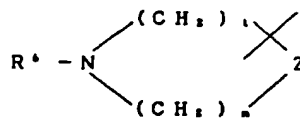
R²、R³は同一または異なって水素、ハロゲンまたはアルキルを、

nは0または1~8の整数を示し、

Lは式：



で表わされる基(ここで、R⁴はアルキルを、R⁵はヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキルを示す。)または式：



で表わされる基(ここで、R⁶はアラルキル、置換アラルキルを、Zはメチレン、酸素または硫黄を、l、mは同一または異なって0および1~3の整数を示す。)を示す。]

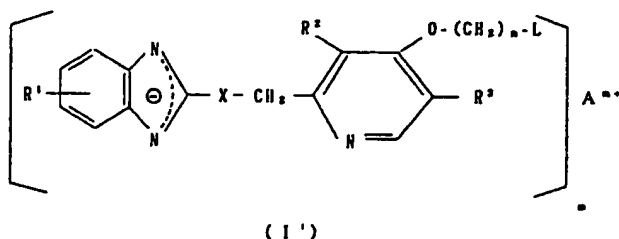
により表わされるピリジン化合物またはその製薬上許容しうる塩に関する。

本明細書中、ハロゲンとは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を、アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、デシル、ドデシル、オクタデシル、エイコシルなどの炭素数1~20個のアルキルを、アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ、デシルオキシ、ドデシルオキシ、オクタデシルオキシ、エイコシルオキシなどの炭素数1~20個のアルコキシを、アルコシカルボニルとはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、デシルオキシカルボニル、ドデシルオキシカルボニル、オクタデシルオキシカルボニル、エイコシルオキシカルボニルなどの炭素数1~20個のアルコシカルボニルを、置換アルキルまたは置換ヘテロアリールアルキルの置換基としては1~3個のハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、水酸基、ニトロ、アミノから選ばれる基をそれぞれ意味する。

-以下余白-

本発明の一般式(I)の化合物には種々の異性体が存在しうる。本発明はこれら異性体の1種またはそれら異性体の混合物を含む。

一般式(I)の化合物の製薬上許容しうる塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マロン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩などの酸付加塩および、一般式



(式中、mは1、2または4であり、A⁺はLi⁺、Na⁺、K⁺、Mg²⁺、Ca²⁺、Ti⁴⁺、N⁺(R)。(ここで、Rは炭素数1~4個のアルキルである)

ル、エイコシルオキシカルボニルなどの炭素数1~20個のアルコシカルボニルを、ハロアルキルとはトリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 3, 3-トリフルオロプロピル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルなどの炭素数1~4個のハロアルキルを、ヘテロアリールアルキルとは2-テニル、3-テニル、フルフリル、3-フリルメチル、2-, 3-または4-ビリジルメチルなどを、アラルキルとはベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、6-フェニルヘキシル、8-フェニルオクチルなどのフェニル置換炭素数1~8個のアルキルを、置換アルキルまたは置換ヘテロアリールアルキルの置換基としては1~3個のハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、水酸基、ニトロ、アミノから選ばれる基をそれぞれ意味する。

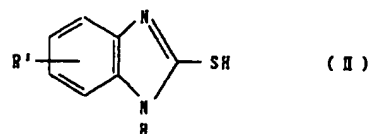
またはC⁺(NH₂)₂を示し、他の各記号は前記と同義である。]

により表わされる塩があげられる。

一般式(I')の化合物において、特にナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩が好ましい。

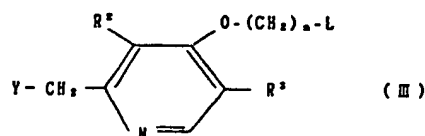
また、本発明の化合物は水和物(半水和物、一水和物、セスキ水和物など)や溶媒和物としても存在し、これらも本発明に包含される。

本発明の一般式(I)の化合物は一般式



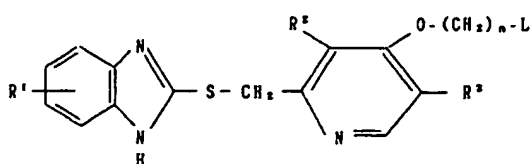
(式中、R¹は前記と同義である。)

で表わされる化合物と一般式



(式中、Yは反応活性な原子または基(ハロゲンまたはメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどのスルホニルオキシ基など)を示し、他の記号は前記と同義である。)

で表わされる化合物、または好ましくはその酸付加塩を反応させて得られる一般式



(IV)

(式中、各記号は前記と同義である。)

の化合物を酸化反応に付すことにより製造される。

化合物(II)と化合物(III)との反応は通常、反応不活性な溶媒(水またはメタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドなど、あるいはそれらの混合溶媒で、好ましくは水性エタノールであ

-70℃から用いた溶媒の沸点までの温度、通常-50℃から室温、好ましくは-20℃から0℃で、約5分から24時間、好ましくは約5分から20時間で反応するか、もしくは水またはエタノール、メタノール、プロパノールなどのアルコール系溶媒中、アルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ)の存在下、-70℃から用いた溶媒の沸点までの温度、通常-50℃から室温、好ましくは-20℃から10℃で、約5分から24時間、好ましくは1時間から10時間で反応する。

このようにして生成された化合物(I)は再結晶、カラムクロマトグラフィーなどの慣用手段により単離精製することができる。

本発明化合物(I)の光学異性体は反応生成物を分別結晶などに付すことによるか、またはあらかじめ光学分割された原料化合物を用いて上記した反応を行なうことにより製造することができる。

本発明の一般式(I)の化合物は、塩酸、臭化

る。)中、塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、金属ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど)の存在下に約0℃から用いた溶媒の沸点までの温度、好ましくは20~80℃で、約10分から24時間、好ましくは30分から3時間で進行する。

次に、酸化反応に用いられる酸化剤としては、メタクロロ過安息香酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸、亜臭素酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム、過酸化水素などがあげられる。反応は通常、反応に不活性な溶媒(水またはジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドあるいはそれらの混合溶媒)中、有機酸(ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、コハク酸、安息香酸、メタクロロ安息香酸、パラニトロ安息香酸、フタル酸など)の存在下、

水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、メタンスルホン酸などと常法により処理することにより前記した酸付加塩とすることができる。また、一般式(I')の塩化合物は、一般式(I)の化合物と対応する塩基とを反応させることにより得られる。

#### (作用および発明の効果)

本発明の化合物は抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、胃腸細胞保護作用、抗下痢作用を有し、消化器系疾患(胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、下痢、大腸炎など)の予防・治療薬として有用である。また、低毒性で且つ酸などに対し安定であり、血中ガストリン値の上昇が小さいなどの特性を有する。

これら本発明化合物の薬理作用はゴーシュ(Ghosh)らの方法(ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(Br. J. Pharmacol.)第13巻、54ページ(1958年))等の方法に

より確かめられる。

さらに、本発明化合物は、特にグラム陰性菌、とりわけ微好気性細菌、就中キャンピロバクター・ピロリーに代表されるキャンピロバクター属の菌に対して抗菌作用を有する。従って、本発明化合物はヒトを含む哺乳動物の感染症の予防および治療に使用される。

#### 実験例 1

本発明の有効成分のキャンピロバクター・ピロリーに対する試験管内抗菌活性を下記の寒天平板希釈法によって求めた。

5%馬血清を用い、37℃で微好気性条件下で72時間培養した試験菌をブルセラ・ブロスで希釈し、菌数約 $10^6$ 個/mlの菌液を作製した。2倍希釈濃度系列の被検化合物を含有した寒天平板上に、ミクロプランターを使用して希釈菌液をスポット接種し、10%二酸化炭素下37℃で2日間培養した後、最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。その結果を第1表に示す。

具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

#### 実施例 1

2-クロロメチル-3-メチル-4-((1-ベンジル-4-ビペリジル)オキシ)ピリジン・2塩酸塩8.7gを2-メルカプトベンズイミダゾール3.6gおよび13.5%水酸化ナトリウム23mlを含有するエタノール120ml中に加え、室温で1時間攪拌する。反応終了後、エタノールを留去し、残渣に水を加え、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルから再結晶すると、融点148℃の2-(3-メチル-4-(1-ベンジル-4-ビペリジル)オキシ-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾールが得られる。

#### 実施例 2

2-(3-メチル-4-(1-ベンジル-4-ビペリジル)オキシ-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール7.48gのクロロホルム150ml溶液に、メタクロロ安息香酸を加え、

第 1 表

試験化合物 (実施例番号)	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
1	0.05
2	0.05
3	0.39
4	0.05
5	0.05
6	0.39

本発明の化合物を医薬として用いる場合、治療上有効量の化合物(I)またはその製薬上許容しうる塩を医薬として許容される賦形剤、担体、希釈剤、溶解補助剤などの添加剤と混合してカプセル剤、錠剤(糖衣錠、フィルムコート錠も含む)、顆粒剤、注射剤、点滴用剤などの剤型として投与することができる。投与量は経口投与の場合、成人1日当たり約0.01~30mg/kg、好ましくは0.1~3mg/kgであるが、患者の症状、年齢、耐薬性などによって変わりうるものであることは言うまでもない。

#### ( 実 施 例 )

以下、実施例および製剤処方例により本発明を

室温にて20分間攪拌する。-20℃に冷却後、80%メタクロロ安息香酸4.36gを加え、30分間攪拌し、ついでアンモニアガスを通し、生じた沈澱を濾別する。濾液を減圧濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、エタノール性アンモニアを1%含有するクロロホルムで溶出するとスルフィニル体が無晶形粉末として得られる。

得られたスルフィニル体をエタノールに溶解し、1.9%水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、10分間攪拌した後、減圧濃縮する。残渣にオルガノ水100mlを加え、攪拌しながら塩化マグネシウムを加え、析出した結晶を濾取すると、2-(3-メチル-4-(1-ベンジル-4-ビペリジル)オキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・ $\frac{1}{2}$ マグネシウム塩・2水和物が得られる。

元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \frac{1}{2}\text{Mg} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C 61.50; H 6.15; N 11.03

実測値: C 61.04; H 5.92; N 10.70

上記実施例と同様にして、以下の化合物が得られる。

(3) 2-(3-メチル-4-(1-ベンジル-2-ピペリジル)メトキシ-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール、融点82~85℃

(4) 2-(3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(2-テニル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール、融点104~108℃(分解)

(5) 2-(3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(2-テニル)アミノ)エトキシ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・ $\frac{1}{2}$ マグネシウム塩・2水和物

元素分析  $C_{22}H_{24}N_4O_2S \cdot \frac{1}{2}Mg \cdot 2H_2O$ として

計算値: C 54.22; H 5.58; N 11.49

実測値: C 54.17; H 5.22; N 11.45

(6) 2-(3-メチル-4-(1-ベンジル

乳糖 61 mg  
ヒドロキシプロピルセルロース 6 mg  
100 mg

特許出願人 吉富製薬株式会社

代理人 弁理士 高宮城 勝

-2-ピペリジル)メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・ $\frac{1}{2}$ マグネシウム塩・5/2水和物

元素分析  $C_{27}H_{28}N_4O_2S \cdot \frac{1}{2}Mg \cdot 5/2H_2O$ として

計算値: C 61.10; H 6.45; N 10.56

実測値: C 61.40; H 6.13; N 10.32

#### 製剤処方例

錠剤 有効成分5mg含有錠剤は以下の組成により調製される。

実施例1の化合物	5 mg
コーンスターチ	15 mg
乳糖	57 mg
微結晶セルロース	40 mg
ステアリン酸マグネシウム	3 mg
	120 mg

カプセル剤 有効成分3mg含有カプセル剤は以下の組成により調製される。

実施例1の化合物	3 mg
コーンスターチ	30 mg

#### 手続補正書 (自発)

平成2年6月22日

特許庁長官 吉田文毅 殿



#### 1. 事件の表示

平成1年特許願第190066号

#### 2. 発明の名称

ピリジン化合物

#### 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号

名称 吉富製薬株式会社

(672) 代表者 合 屋 正

#### 4. 代理人

住所 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号

吉富製薬株式会社内

氏名 弁理士(6630)高宮城 勝



#### 5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

特許庁  
2.8.25

方 式 査  
審 査



水 領 課

6. 補正の内容

明細書を次の通り訂正する。

- (1) 第3頁7行の「オソブラゾール」を「オメブラゾール」に訂正する。
- (2) 第19頁下から4行の「 $C_{22}H_{24}N_4O_2S$ 」を「 $C_{22}H_{24}N_4O_2S_2$ 」に訂正する。

以 上